动 物 学 研 究 2007，Oct. 28 (5): 556－562 CN 53-1040/Q ISSN 0254-5853
Zoological Research

AIDS 猕猴模型在 HIV 疫苗研究中的应用

张高红，李明华，郑永唐*

(中国科学院昆明动物研究所 动物模型与人类疾病机理重点实验室，分子免疫药理学实验室，云南 昆明 650223)

摘要：对 HIV 疫苗的研究一直是国际上艾滋病方面研究的热点和难点。动物模型则为疫苗研究必不可缺少的重要工具，缺乏合适的动物模型很大程度上制约了 AIDS 疫苗的研究。目前在国际上 SIV 或 SHIV 感染的猕猴模型为最常用的 AIDS 研究模型，受猕猴背景及病毒特性等多种因素的影响，使得以上两种模型在 HIV 疫苗研究中仍存在一定的局限性。为了更好地发挥猕猴模型在 HIV 疫苗研究中的巨大潜力，开发理想的 AIDS 猕猴模型已成为目前 HIV 疫苗研究的首要任务。本文简要介绍了 AIDS 疫苗的研发策略、研发概况以及 SIV/SHIV 猕猴模型在 HIV 疫苗中的应用，并对其中存在的问题及其应用前景进行了探讨。

关键词：艾滋病；猴免疫缺陷病毒；人猴嵌合免疫缺陷病毒；疫苗；猕猴；动物模型
中图分类号：Q959.848；R512.91 **文献标识码**：A **文章编号**：0254-5853(2007)05-0556-07

Application of AIDS Macaque Animal Model in HIV Vaccine Research

ZHANG Gao-hong, LI Ming-hua, ZHENG Yong-tang*

(Laboratory of Molecular Immunopharmacology, Key Laboratory of Animal Models and Human Diseases Mechanisms, Kunming Institute of Zoology, The Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China)

Abstract: HIV vaccine has become one of the research hotspot for the researchers in the world. Animal model is an important tool for AIDS vaccine research. The slow progress in AIDS vaccine partially imputes to be lack of appropriate animal models. SIV/SHIV macaque model has been widely used in AIDS research. However, there are some limitations inherent in the current models that use either macaque animals or viruses. In order to exploit the potential of nonhuman primate models in AIDS vaccine development, finding a better standardization animal model is an urgent necessity in HIV research. In this review, the strategy and progress towards development of a HIV vaccine, and the present research status and applied prospects of SIV/SHIV macaque model in HIV vaccine research were summarized.

Key words: AIDS; SIV; SHIV; Vaccine; Macaque; Animal model

人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)感染导致的艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome，AIDS) ，由于其蔓延速度快，死亡率高现已成为威胁全球公众健康的最大问题。过去的 20 多年里，在 AIDS 病毒学、免疫学、致病机制及抗 HIV 药物等方面的研究均以取得很大的进展，而对 HIV 疫苗的研究却一直未能突破。有效的 HIV 疫苗应能具备预防 HIV 感染、控制病毒传播和减缓病程进展。自 1987 年首个 HIV 疫苗在美国进入 I 期临床研究以来，全球已有 30 多个 HIV 候选疫苗完成 I/II 期临床试验，其中 3 种进入了 III 期临床试验阶段。在 HIV 疫苗开展临床研究之前，需要通过在动物模型上进行大规模的试验来评价疫苗的安全性和有效性。由于猕猴有着与人类相似的病理过程和免疫反应，因此能够用它有效性地评价疫苗的安全性、免疫原性，为筛选有效的 HIV 疫苗提

收稿日期：2007-05-16；接受日期：2007-7-19
基金项目：国家“十五”科技攻关计划(2004BA719A14)；国家重点基础研究发展计划(973) (2006CB504200; 2006CB504300)；国家自然科学基金(30471605; 30671960)；中国科学院知识创新工程重要方向项目(KSCX1-YW-R-15) 和“西部之光”项目；云南省科技攻关计划(2004NG12)和科技基础条件平台计划(2006PT08)
*通讯作者(Corresponding author)，E-mail: zhengyt@mail.kiz.ac.cn, Tel/Fax: 871-5195684

供了良好的平台。虽然 AIDS 猕猴模型在致病机制及药物和疫苗的评价研究方面已显示出良好的应用前景和开发价值，但受建模复杂性及多种因素的影响，该模型目前尚存许多问题有待改进和优化。本文仅就猕猴模型在 AIDS 疫苗研究中的应用进行简要的介绍和评论。

1 HIV 疫苗研究的策略与挑战

HIV疫苗的设计需要充分考虑HIV病毒本身和机体的免疫反应特点。早期 HIV 疫苗的设计趋向于诱导体液免疫反应。HIV 囊膜糖蛋白往往是首选的免疫原，可用于诱导抗病毒中和抗体的产生。大量实验已证明，不同 HIV 囊膜蛋白诱导中和抗体的免疫应答反应非常有限。由于 HIV 膜构象的复杂性与不同亚型序列的多样性，使得囊膜蛋白诱导产生针对临床病毒株的广泛中和抗体十分困难(Burton, 1997)。研究还发现以特异性 $CD8^+$T 细胞反应为主的细胞毒性 T 淋巴细胞(Cytotoxic T lymphocyte，CTL)的应答在控制病毒复制和疾病进展方面发挥着重要作用。而肠道粘膜组织是 HIV 进入和病毒早期复制的主要位点，因此通过诱导粘膜免疫反应来控制 HIV 的传播十分关键(Belyakov & Berzofsky, 2004)。科学家还认为天然免疫在 HIV 传播早期起关键作用(Bergmeier & Lehner, 2006)。纵观 HIV 疫苗发展历史，越来越多的学者认识到以多种不同疫苗进行混合应用有可能达到任何单一形式的疫苗难以达到的效果。所以，现在许多免疫策略都结合了两种或多种不同的疫苗以诱导更广泛、更强烈的免疫反应。因此，理想的 HIV 疫苗应满足四点要求：1）能够诱导产生广谱的中和抗体反应；2）能够诱导较强烈的 CTL 细胞免疫反应；3）能够刺激粘膜免疫反应；4）能够激发机体的天然免疫反应。

以往的研究使我们认识到缺乏理想的 HIV 疫苗评价动物模型是限制研究疫苗取得突破性进展的主要因素之一。而 HIV 疫苗的效果评价受多种因素的影响，如动物的个体遗传背景、病毒接种途径和接种剂量等等。AIDS 猕猴模型的大量前期试验结果为研究者提供了许多重要的线索与信息。同时，在 HIV 疫苗的研发策略及效果评价中也显示了良好的应用前景，但该模型目前仍存在一定的局限性，同时也限制了其应用的广泛性。

2 AIDS 猕猴模型在 HIV 疫苗研究中的应用

自发现 AIDS 以来，科研人员尝试用多种灵长类动物来构建合适的动物模型。猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus，SIV)是继 HIV 被发现后的猕猴 AIDS 的致病因子。非洲猴是多种 SIV(SIVagm，SIVsm，SIVsyk，SIVcol)的天然宿主，但病毒感染后不发展为 AIDS。相反，亚洲猕猴，尤其是印度恒河猴对 SIVmac 高度敏感，感染后能够产生 AIDS 样免疫缺陷病。因此，亚洲猕猴在 AIDS 疫苗的研究中发挥着越来越重要的作用。在 HIV 疫苗评价工作中，目前国际上应用最广泛的 AIDS 模型为人/猴嵌合免疫缺陷病毒 (simian-human immunodeficiency virus，SIV/SHIV)感染的猕猴模型。

2.1 SIV 感染的猕猴模型

2.1.1 SIV/猕猴模型在疫苗研究中的应用 自 1987 年以来，研究者开始探索 SIV/猕猴模型在 HIV-1 研究中的应用价值。目前，SIV/猕猴模型被认为是在 HIV 疫苗研究中有效的动物模型，且被广泛应用于 HIV 疫苗研究的各个方面。Desrosiers et al (1989)用 SIVmac/猕猴模型检测了 SIV 灭活疫苗的免疫效果。Daniel et al (1992)研究发现，接种了 nef 缺失的 SIVmac239 减毒活疫苗的恒河猴能够很好地抵抗 SIVmac251 感染。虽然减毒活疫苗和灭活疫苗因其安全性问题在应用中受到限制，但对两者的研究有利于我们深入了解保护免疫的产生机制，为成功研制其他疫苗提供了有价值的信息。大量的 HIV 重组蛋白疫苗相应在 SIV/猕猴动物模型上进行了检测。早期报道的 HIV 囊膜蛋白 gp160 免疫后能够成功阻止猕猴的感染(Hu et al, 1992)，但后来研究发现，囊膜蛋白不能诱导产生强而广泛的中和抗体，不能有效抑制 SIV 致病病毒株感染猕猴，这与人体 III 期临床试验结果相一致。因此，寻找能诱导产生广泛中和抗体的抗原已成为研制重组蛋白疫苗的核心问题之一。载体疫苗由于其可在体内以天然的方式合成和加工抗原并呈递给免疫系统，且具有良好的免疫原性，并能够诱导较广泛的细胞和体液免疫反应而广受国内外研究者的重视。Daniel et al (1994) 用表达 SIV gag、pol、env 蛋白的重组痘苗病毒免疫猕猴，SIVmac251 攻毒，结果发现尽管在接种动物中出现较强的免疫反应，但不能有效

的保护免疫动物预防 SIV 感染。Ourmanov et al (2000)用表达SIV 蛋白的修饰后的痘苗病毒安卡拉株(modified vaccinia Ankara，MVA)免疫猕猴，则免疫动物的病毒载量下降且生存时间延长，但有些却出现了明显的 $CD4^+$T 淋巴细胞数量下降。DNA 疫苗被称为继完整病原体疫苗和基因工程重组蛋白疫苗之后的第 3 代疫苗，其最大的优点在于疫苗抗原能在靶细胞内以天然的方式合成、加工并呈递给免疫系统，有利于中和抗体的产生。Wang et al (2000)用 DNA 疫苗通过直肠粘膜等多种途径免疫猕猴，结果发现免疫动物体内产生高水平的抗 SIV IgA 抗体，而产生的 CTL 反应却非常有限，9 只免疫猴中仅有 2 只能够有效的抵抗 SIVmac239 的感染。目前 DNA 疫苗与腺病毒载体疫苗联合，采用初免-加强免疫策略在诱导细胞免疫应答方面具备较大的优势，应该是一种有效的 AIDS 疫苗发展方向。Vinner et al (2006)用 DNA 或痘苗病毒载体疫苗致敏猕猴，再用重组蛋白疫苗加强免疫能够显著增强免疫效果。Mattapallil et al (2006)研究发现 DNA 疫苗初免-重组腺病毒疫苗加强的预先免疫方法能够减少 SIVmac251 急性感染导致的细胞丢失，并可提高被免疫动物的生存质量，延长其存活时间。此研究进一步证实了急性感染期 $CD4^+$记忆性 T 细胞的存在状况能够预测疾病的进程，在急性感染期通过阻断 $CD4^+$记忆性 T 细胞丢失能够抑制病程的进展，这一现象的发现为 HIV 疫苗的研究提供了新的设计思路。

2.1.2 SIV/猕猴模型在 HIV 疫苗研究中的优缺点

SIV/猕猴模型与 HIV-1 感染者有许多相似之处，这为该模型用于 HIV 疫苗研究提供了良好的前提条件，也是 SIV/猕猴模型用于 AIDS 相关研究的优势所在。与从 HIV-1 早期感染者体内分离到的 R5 型病毒株相一致，大部分 SIV 毒株也用 CCR5 作为病毒进入的辅助受体；SIV 感染猕猴后在急性和慢性感染期血浆中的病毒载量水平及感染病理指征与 HIV 感染者相似，急性感染后血浆病毒载量能够预测疾病进展，SIV 感染猕猴后肠道淋巴组织中记忆性 $CD4^+$ $CCR5^+$ T 淋巴细胞会选择性的迅速大量丢失，这与 HIV 患者中出现的情况相类似。然而，SIV/猕猴模型在HIV疫苗研究中的应用也存在许多缺陷：首先，由于 SIV 与 HIV-1 的同源性仅有 40%—50%，SIV 与 HIV-1 的血清学交叉反应有限，SIV/猕猴模型有时不能准确反映HIV感染的真实情况，因此，HIV-1 疫苗的效果不能在 SIV/猕猴模型中得以直接评价。其次，SIV/猕猴模型与 HIV 感染者感染后疾病进程也有较大差异。大部分 SIV 攻毒株在猕猴中进行了多次传代，增强了致病力，加速了疾病进展。HIV 感染者进展为 AIDS 通常需 8—10 年，而猕猴感染后仅需要 0.5—3 年。其次，动物模型中SIV的试验接种与HIV自然传播的相关性受到了质疑。试验中为了获得较高的感染概率，有时 SIV 接种量远远高于感染早期人体内病毒载量，高剂量的接种量与 HIV 自然感染则差别较大。

2.2 SHIV 感染的猕猴模型

2.2.1 SHIV 的构建 20 世纪 90 年代，研究者利用分子克隆技术在 SIVmac239 骨架上用实验室病毒株 $HIV\text{-}1_{NL4\text{-}3}$ 或 HIV_{HXBc2} 的同源序列替换 SIV 的 tat、rev 及 env 基因，成功构建了 SHIV 病毒。SHIV 嵌合了 HIV-1 的 env 基因，是较 SIV 与 HIV-1 更为相近的攻毒株。SHIV 能够更好的评价 HIV 囊膜蛋白为免疫原的疫苗所诱导的免疫反应。SHIV 嵌合病毒构建的初衷是为了建立一个合适的非人灵长类动物模型，对 AIDS 疫苗的有效性进行评价。为了使其能够更接近 HIV-1 临床流行病毒株，提高疫苗评价效果的可靠性，研究者探索了嵌合 HIV-1 临床分离病毒株 env 基因的 SHIV 病毒的构建 (Chen et al, 2000; Ndung'u et al, 2001)。SHIV 研究早期主要是用 HIV-1 B 亚型病毒株的同源序列替换 SIV 的相关基因(Luciw et al, 1999)。B 亚型因其主要在欧洲与北美地区流行，因此，为目前研究的最广泛的一种亚型。多年的研究发现 HIV 具有亚型特异性表位，且细胞与体液免疫反应对不同亚型病毒具有优先选择作用。因此，在对疫苗进行有效性评价时，应尽可能选择与当地的流行毒株基因型相一致的免疫原。在多种亚型流行的区域，疫苗设计时尽可能包含每一种流行株，以提高疫苗的覆盖率(Stratov et al, 2004)。为了能够使接种的疫苗与当地的流行毒株相一致，更好的对疫苗进行效果评价，基于各种 HIV-1 亚型所构建的 SHIV 病毒现已有数十种之多。目前国际上广泛使用的 SHIV 毒株是编码双嗜性临床分离病毒株 HIV89.6 env 基因的高致病性的 SHIV-89.6P。SHIV-KUI 也是另一株较有代表性的毒株。此两种毒株的复制能力很强，接种 4 周内会引起猕猴体内 $CD4^+$T 淋巴细胞数量急剧下降，最

终产生 AIDS 样症状。同时由于 SHIV 的高致病性，通过静脉、阴道、直肠和口腔粘膜等诸多接种方式均能够成功感染猕猴，可以用于模拟 HIV-1 感染人体的几种主要途径，因此，该模型对于评价 HIV 疫苗的免疫效果具有良好的应用前景。

2.2.2 SHIV/猕猴模型在 HIV 疫苗研究中的应用

目前SHIV/猕猴模型在HIV疫苗研究中已大量应用。许多不同的免疫策略与不同免疫原的 AIDS 疫苗，包括采用传统技术研制的减毒活疫苗和灭活疫苗以及采用现代生物技术研制的重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗及 DNA 疫苗等都在 SHIV/猕猴模型中进行过评价。截至目前为止，在猕猴模型中评价过的能够为攻毒试验提供最好保护作用的疫苗是减毒活疫苗。Amara et al (2005) 用 SHIV89.6P/猕猴模型研究减毒活疫苗时发现，用编码 SIV Gag 和 Pol 蛋白的 DNA 疫苗免疫猕猴，而后用 SIV_{mac239}△nef 减毒活疫苗加强免疫。结果发现 SHIV89.6P 静脉攻毒后导致所有的动物均被感染，然而接受 SIV DNA 免疫的动物较对照组的病毒载量低，并未产生疾病相关症状，该结果证实：减毒活疫苗加入 DNA 致敏后能提供更好的保护效果。Goletti et al (2006) 研究 nef 缺失的 SIV 减毒活疫苗对 SHIV89.6P 攻毒猕猴的保护作用，结果发现免疫后猴体内产生较强的 IFN- 和 CTL 反应，其对攻毒后的猕猴产生了较好的保护作用。在对 HIV 疫苗的多年研究中，寻找能够诱导较强免疫反应的有效免疫原一直是困扰研究者的一大难题。研究者尝试用不同的 env 囊膜免疫原对 SHIV/猕猴模型的保护作用。用 HIV gp140 寡聚体免疫猕猴，而后用非致病性的 SHIV-HXB2 接种，结果发现有部分保护效果，但免疫猴血浆体外不能中和 HIV-1 临床病毒株(Earl et al, 2001)。Letvin et al (2001) 用 HIV gp120 V3 区肽段为疫苗诱导中和抗体的产生，发现在非致病性病毒 SHIV89.6 感染的猕猴中，免疫过的动物病毒载量较低，然而同样的疫苗在致病病毒株 SHIV89.6P 接种的猕猴中却不能降低病毒载量。Xu et al (2006) 分别用 SIV Gag p55、SF162gp140、ΔV2gp140 三种重组蛋白疫苗免疫猕猴，结果对同源病毒感染猕猴产生较好的保护作用，而对 SHIV-89.6P 接种猕猴则无明显保护作用，说明 HIV 囊膜免疫原的细微差别能够影响中和抗体反应。MVA 重组载体疫苗在 SHIV 感染的灵长类动物模型中能诱导强烈的 CTL 反应，从而能有效控制病毒载量。Amara et al (2001) 用SHIV/猕猴模型研究DNA初免-MVA加强免疫策略在诱导细胞免疫应答中的效果。试验用多基因 DNA 疫苗致敏而后用 MVA 载体疫苗加强免疫，结果发现这种联合免疫方式刺激机体产生了强烈的 CTL 反应，免疫动物产生了较好的控制 SHIV89.6P 病毒的复制能力，且延长了存活时间。用 4 株不同 HIV-1 亚型的 R5 型临床株 env 抗原和一株亚型 Gag 抗原的 DNA 疫苗免疫猕猴，再用同源 gp120 蛋白致敏，结果诱导针对 HIV-1 多亚型 gp120 中和抗体的持续产生，6 只免疫动物中有 4 只能够完全抵抗 SHIV 攻毒，其余两只免疫动物的病毒载量与对照组相比较低。此结果说明了用编码 HIV-1 多个亚型的 Env 抗原的 DNA 疫苗致敏，而后用同源 Env 蛋白加强，能够诱导抗 HIV-1 免疫反应，保护了猕猴 R5 型 SHIV 的粘膜传播(Pal et al, 2006)。

2.2.3 SHIV/猕猴模型在 HIV 疫苗研究中的优缺点

SHIV 基本上保持了 SIV 的生物学特性，同时又携带有 HIV-1 部分抗原。由于 SHIV 构建的可塑性，试验中可根据研究目的不同构建相应的 SHIV。SHIV/猕猴模型为研究以 HIV-1 抗原为基础的传播途径、致病性及疫苗评价等提供了一个较理想的模型。SHIV/猕猴模型在评价囊膜蛋白为免疫原的疫苗中具有较好的优势。同时 SHIV/猕猴模型也具有一定的局限性，其主要表现在以下几方面：首先，目前使用的 SHIV 主要为 X4 型细胞嗜性，而 SIV 及大部分 HIV-1 的早期分离株为 R5 型，X4 型病毒致病力比 R5 型更强。SHIV 感染猕猴后，外周血及淋巴组织中 $CD4^+$T 细胞快速丢失(通常 2—4 周)，感染猕猴快速进展为 AIDS 并死亡。因此，SIV 引起的是慢性感染，而 SHIV 引起的为急性感染。从建立疫苗模型的角度来看，SIV/猕猴模型可以评价疫苗在慢性感染中的效果，而 SHIV/猕猴模型则用于评价急性感染效果较好。目前虽然已有 R5 型 SHIV 构建并感染猕猴成功的报道(Hsu et al, 2005; Burke et al, 2006)，但在 AIDS 猕猴模型中还没有得到广泛的应用。其次，广泛研究的 SHIV 均为嵌合了 HIV-1 B 亚型 env 基因，新近有构建含有其他亚型 env 基因的 SHIV 的报道(Wu et al, 2005; De Rose et al, 2007)，但仍有许多工作有待开展。总结过去 20 多年来在猕猴模型中进行 HIV 疫苗效果评价的结果显示，通过 HIV 疫苗来控制 AIDS 病程进展及

预防 HIV 传播的思路是可行的。预计在未来的几年里，随着世界各国对 AIDS 疫苗研究重视程度的增加和疫苗设计新思路的拓展，进入临床试验和已列入计划正准备进行临床实验的疫苗将逐渐增多，这一进程的增加将迫切需要有一个有效的 AIDS 疫苗评价模型的支持。

2.3 AIDS 猕猴模型在疫苗评价中存在的问题

目前猕猴已成为一种重要的模型动物，在研究HIV疫苗策略及评价HIV疫苗效果中发挥着重要的作用，但目前 AIDS 猕猴模型在疫苗研究应用中仍存在诸多问题亟待解决。HIV疫苗研究结果受AIDS猕猴模型中的多种因素的影响，诸如：猴的来源、遗传背景、病毒接种的途径和剂量、病毒致病性、疫苗与攻毒病毒的同源性以及检测方法的异同等等。以往的研究已证实，SIV 感染的中国产猕猴与印度猕猴在病毒载量和 $CD4^{+}T$ 细胞丢失等方面有所不同，中国产猕猴对 SIV 较不敏感，感染后病程进展较缓慢(Trichel et al, 2002; Ling et al, 2002)，因此，构建模型时应考虑不同产地猕猴的差异。MHC背景的差异也可能影响 HIV 疫苗效果的评价,如：印度恒河猴中 *Mamu- A* *01 和 *Mamu-B**17 基因会抑制病毒的复制，在一定程度上影响了疫苗的效果评价(Mothe et al, 2003; Yant et al, 2006)。试验中为了确保所有动物能被感染，免疫动物需要接种高剂量的致病性 SIV 或 SHIV，这将有可能会掩盖疫苗的有效性反应。为了能够更加接近于 HIV 自然感染状态，则使用了重复低剂量攻毒的试验策略(McDermott et al, 2004; Tsai et al, 2007)。SIV/SHIV猕猴模型按照接种方式的不同，可分为静脉接种和粘膜接种。目前，静脉接种技术较为成熟，已被广泛地应用于动物模型试验中。粘膜接种(如直肠、阴道、口)则主要用于研究 HIV 粘膜传播机制及评价抑制性传播疫苗的免疫效果。随着粘膜接种技术逐渐地被越来越多的应用，有关 HIV 感染后诱导的粘膜免疫反应及如何能够更有效的抑制 HIV 性传播的研究也在不断的深入。某些病毒本身在宿主体内复制能力较差，很难判断是否是由于接种疫苗的保护作用所引起，易导致过高评价疫苗效果。反之，使用致病力强的毒株或试验时高剂量接种则易导致低估疫苗的保护效果。迄今为止，HIV 疫苗在动物模型中的效果评价缺乏一个统一的标准，这使得不同的疫苗结果间难以比较。综上所述，动物模型部分的局限性是动物模型本身所固有和难以克服的，如模型动物种属的差异，病毒自然传播与人工接种间的差异以及致病时间上的差异等；有些局限性是针对某些攻毒株的限制，是试验中可以避免的，如 SIV/猕猴模型由于基因的差异，不能直接检测 HIV 疫苗的效果，而 SHIV 模型不能充分代表HIV 的基因型和表型。深入了解不同 AIDS 猕猴模型的特点和局限性，从而建立一个较理想的 AIDS猕猴模型，能使我们更好地对其加以运用。

3 结 语

AIDS 已成为 21 世纪威胁人类健康的社会热点问题，研制安全有效的疫苗已成为目前最有效的预防措施。AIDS 猕猴模型是 HIV 疫苗研究的重要工具，它不仅可用于评价疫苗的安全性和有效性，而且能够进行疫苗组合的选择和免疫策略的优化。SIV/猕猴模型曾被认为是最有效的疫苗研究模型。但是SIV和HIV之间的基因差异使得该模型存在很大局限性。SIV/猕猴模型在疫苗研究中的应用能够为 HIV 疫苗研究提供宝贵的经验和研发策略，仍将保持其一定的研究价值。SHIV/猕猴模型自构建以来一直受到全世界研究人员的广泛关注。SHIV/猕猴模型有可能最终替代 SIV/猕猴模型而成为最广泛应用的 AIDS 疫苗评价模型。SIV/SHIV 猕猴模型的建立，方便了 HIV 疫苗的研究，同时也极大地提高了筛选的效率，节省了实验成本。鉴于目前仍无一种动物模型能够完全满足理想动物模型所具备的条件，因此不断寻找新的更为合适的 AIDS 非人灵长类动物模型，在现有工作基础上对 SIV/SHIV感染猕猴模型进行优化是今后 AIDS 研究的一个重要工作。我国早在 1994 年已构建了 SIVmac/猕猴动物模型 (Lu et al, 1994)，并利用此猕猴模型对药物体内抗病毒效果进行了尝试性研究。近几年来，国内学者已着手探索 SHIV 病毒及 SHIV/中国猕猴动物模型的构建工作(Tu et al, 2005; Wang et al, 2007)。然而，综观我国 AIDS 灵长类动物模型的研究和应用，与国外同行仍然存在着相当大的差距，亟待加强中国产猕猴的遗传和免疫学研究以及构建以中国流行病毒株为基础的 SHIV，以满足我国HIV 疫苗和药物研究的需要。在充分利用云南省丰富的灵长类动物资源优势及在现有的 HIV 研究基础上，我们已成功地构建了 SIVmac239 感染中国产

猕猴 AIDS 灵长类动物模型，目前正进行以中国流行病毒株为基础的 SHIV/猕猴模型的构建，旨在为抗 HIV 药物和疫苗的评价以及发病机制的研究方面提供技术平台及先进的研究手段。

参考文献：

Amara RR, Patel K, Niedziela G, Nigam P, Sharma S, Staprans SI, Montefiori DC, Chenareddi L, Herndon JG, Robinson HL, McClure HM, Novembre FJ. 2005. A combination DNA and attenuated simian immunodeficiency virus vaccine strategy provides enhanced protection from simian/human immunodeficiency virus-induced disease [J]. *J Virol*, **79**(24): 15356-15367.

Amara RR, Villinger F, Altman JD, Lydy SL,O'Neil SP, Staprans SI, Montefiori DC, Xu Y, Herndon JG, Wyatt LS, Candido MA, Kozyr NL, Earl PL, Smith JM, Ma HL, Grimm BD, Hulsey ML, Miller J, McClure HM, McNicholl JM, Moss B, Robinson HL. 2001. Control of a mucosal challenge and prevention of AIDS by a multiprotein DNA/MVA vaccine [J]. *Science*, **292**: 69-74.

Belyakov IM, Berzofsky JA. 2004. Immunobiology of mucosal HIV infection and the basis for development of a new generation of mucosal AIDS vaccines [J]. *Immunity*, **20**(3): 247-253.

Bergmeier LA, Lehner T. 2006. Innate and adaptive mucosal immunity in protection against HIV infection [J]. *Adv Dent Res*, **19**(1): 21-28.

Burke B, Derby NR, Kraft Z, Saunders CJ, Dai C, Llewellyn N, Zharkikh I, Vojtech L, Zhu T, Srivastava IK, Barnett SW, Stamatatos L. 2006. Viral evolution in macaques coinfected with CCR5- and CXCR4-tropic SHIVs in the presence or absence of vaccine-elicited anti-CCR5 SHIV neutralizing antibodies [J]. *Virology*, **355**(2): 138-151.

Burton DR. 1997. A vaccine for HIV type 1: the antibody perspective [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **94**(19): 10018-10023.

Chen Z, Huang Y, Zhao X, Skulsky E, Lin D, Ip J, Gettie A, Ho DD. 2000. Enhanced infectivity of an R5-tropic simian/human immunodeficiency virus carrying human immunodeficiency virus type 1 subtype C envelope after serial passages in pig-tailed macaques (*Macaca nemestrina*) [J]. *J Virol*, **74**(14): 6501-6510.

Daniel MD, Kirchhoff F, Czajak SC, Sehgal PK, Desrosiers RC. 1992. Protective effects of a live attenuated SIV vaccine with a deletion in the nef gene [J]. *Science*, **258**: 1938-1941.

Daniel MD, Mazzara GP, Simon MA, Sehgal PK, Kodama T, Panicali DL, Desrosiers RC. 1994. High-titer immune responses elicited by recombinant vaccinia virus priming and particle boosting are ineffective in preventing virulent SIV infection [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, **10**: 839-851.

De Rose R, Batten CJ, Smith MZ, Fernandez CS, Peut V, Thomson S, Ramshaw IA, Coupar BE, Boyle DB, Venturi V, Davenport MP, Kent SJ. 2007. Comparative efficacy of subtype AE simian-human immunodefi-ciency virus priming and boosting vaccines in pigtail macaques [J]. *J Virol*, **81**(1): 292-300.

Desrosiers RC, Wyand MS, Kodama T, Ringler DJ, Arthur LO, Sehgal PK, Letvin NL, King NW, Daniel MD. 1989. Vaccine protection against simian immunodeficiency virus infection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, **86**: 6353-6357.

Earl PL, Sugiura W, Montefiori DC, Broder CC, Lee SA, Wild C, Lifson J, Moss B. 2001. Immunogenicity and protective efficacy of oligomeric human immunodeficiency virus type 1 gp140 [J]. *J Virol*, **75**: 645-653.

Goletti D, Macchia I, Leone P, Pace M, Sernicola L, Pavone-Cossut MR, Maggiorella MT, Cafaro A, Ensoli B, Titti F. 2006. Innate anti-viral immunity is associated with the protection elicited by the simian immunodeficiency virus (SIV) live attenuated virus vaccine in cynomolgus monkeys [J]. *Med Sci Monit*, **12**(10): BR330-340.

Hsu M, Ho SH, Balfe P, Gettie A, Harouse J, Blanchard J, Cheng-Mayer C. 2005. A CCR5-tropic simian-HIV molecular clone capable of inducing AIDS in rhesus macaques [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **40**(4): 383-387.

Hu SL, Abrams K, Barber GN, Moran P, Zarling JM, Langlois AJ, Kuller L, Morton WR, Benveniste RE. 1992. Protection of macaques against SIV infection by subunit vaccines of SIV envelope glycoprotein gp160 [J]. *Science*, **255**: 456-459.

Letvin NL, Robinson S, Rohne D, Axthelm MK, Fanton JW, Bilska M, Palker TJ, Liao HX, Haynes BF, Montefiori DC. 2001. Vaccine-elicited V3 loop-specific antibodies in rhesus monkeys and control of a simian-human immunodeficiency virus expressing a primary patient human immunodeficiency virus type 1 isolate envelope [J]. *J Virol*, **75**: 4165-4175.

Ling B, Veazey RS, Luckay A, Penedo C, Xu K, Lifson JD, Marx PA. 2002. SIV(mac) pathogenesis in rhesus macaques of Chinese and Indian origin compared with primary HIV infections in humans [J]. *AIDS*, **16**(11): 1489-1496.

Luciw PA, Mandell CP, Himathongkham S, Li J, Low TA, Schmidt KA, Shaw KE, Cheng-Mayer C. 1999. Fatal immunopathogenesis by SIV/HIV-1 (SHIV) containing a variant form of the HIV-1SF33 env gene in juvenile and newborn rhesus macaques [J]. *Virology*, **263**: 112-127.

Lu YZ, Wu XX, Tu XM, He FQ, Zhang YR, Su SY, Chen Z, Pan Y, Song HY, Shi HJ, Tong W, Liu ZH, Liu YL, Zhu H, Cong Z, Wang X, Qin C, Wei Q, Jia RS. 1994. The Establishment of SIV-Infected Macaque Models [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin.*, **2**(2): 94-101. [卢耀增, 吴小闲, 涂新明, 何伏秋, 张永蓉, 苏树芸, 陈　中, 潘　勇, 宋怀燕, 施慧君, 佟　巍, 刘增华, 刘亚莉, 朱　华, 丛　喆, 王　欣, 秦　川, 魏强, 贾锐胜. 1994. 猴免疫缺陷病毒(SIV)猴模型的建立. 中国实验动物学报, **2**(2): 94-101.]

Mattapallil JJ, Douek DC, Buckler-White A, Montefiori D, Letvin NL, Nabel GJ, Roederer M. 2006. Vaccination preserves CD4 memory T cells during acute simian immunodeficiency virus challenge [J]. *J Exp Med*, **203**(6): 1533-1541.

McDermott AB, Mitchen J, Piaskowski S, De Souza I, Yant LJ, Stephany J, Furlott J, Watkins DI. 2004. Repeated low-dose mucosal simian immunodeficiency virus SIVmac239 challenge results in the same viral and immunological kinetics as high-dose challenge: A model for the evaluation of vaccine efficacy in nonhuman primates [J]. *J Virol*, **78**(6): 3140-3144.

Mothe BR, Weinfurter J, Wang C, Rehrauer W, Wilson N, Allen TM, Allison DB, Watkins DI. 2003. Expression of the major histocompatibility complex class I molecule Mamu-A*01 is associated with control of simian immunodeficiency virus SIVmac239 replication [J]. *J Virol*, **77**(4): 2736-2740.

Ndung'u T, Lu Y, Renjifo B, Touzjian N, Kushner N, Pena-Cruz V, Novitsky VA, Lee TH, Essex M. 2001. Infectious simian/human immunodeficie-ncy virus with human immunodeficiency virus type 1 subtype C from an African isolate: rhesus macaque model [J]. *J Virol*, **75**(23): 11417-11425.

Ourmanov I, Brown CR, Moss B, Carroll M, Wyatt L, Pletneva L, Goldstein S, Venzon D, Hirsch VM. 2000. Comparative efficacy of recombinant

modified vaccinia virus Ankara expressing simian immunodeficiency virus (SIV) Gag-Pol and/or Env in macaques challenged with pathogenic SIV [J]. *J Virol*, **74**: 2740-2751.

Pal R, Kalyanaraman VS, Nair BC, Whitney S, Keen T, Hocker L, Hudacik L, Rose N, Mboudjeka I, Shen S, Wu-Chou TH, Montefiori D, Mascola J, Markham P, Lu S. 2006. Immunization of rhesus macaques with a polyvalent DNA prime/protein boost human immunodeficiency virus type 1 vaccine elicits protective antibody response against simian human immunodeficiency virus of R5 phenotype [J]. *Virology*, **348**(2): 341-353.

Stratov I, DeRose R, Purcell DF, Kent SJ. 2004. Vaccines and vaccine strategies against HIV [J]. *Curr Drug Targets*, **5**(1): 71-88.

Trichel AM, Rajakumar PA, Murphey-Corb M. 2002. Species-specific variation in SIV disease progression between Chinese and Indian subspecies of rhesus macaque [J]. *J Med Primatol*, **31**(4-5): 171-178.

Tsai L, Trunova N, Gettie A, Mohri H, Bohm R, Saifuddin M, Cheng-Mayer C. 2007. Efficient repeated low-dose intravaginal infection with X4 and R5 SHIVs in rhesus macaque: Implications for HIV-1 transmission in humans [J]. *Virology*, **362**(1): 207-216.

Tu XM, Cong Z, Jiang H, Tong W, Wei Q, Yang GB, Sun M, Yu H, Qin C. 2005. Replication and passage of SHIV proviral DNA and virus in rhesus monkeys [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin.,* 13(2): 79-83. [涂新明, 丛 喆, 蒋 虹, 佟 巍, 魏 强, 杨贵波, 孙 敏, 于 浩, 秦 川. 2005. SHIV病毒在猴体内的复制与传代. 中国实验动物学报, **13**(2): 79-83.]

Vinner L, Therrien D, Wee E, Laursen I, Hanke T, Corbet SL, Fomsgaard A. 2006. Immune response in rhesus macaques after mixed modality immunisations with DNA, recombinant adenovirus and recombinant gp120 from human immunodeficiency virus type 1 [J]. *APMIS*, **114**(10): 690-699.

Wang SW, Kozlowski PA, Schmelz G, Manson K, Wyand MS, Glickman R, Montefiori D, Lifson JD, Johnson RP, Neutra MR, Aldovini A. 2000. Effective induction of simian immunodeficiency virus-specific systemic a*9nd mucosal immune responses in primates by vaccination with proviral DNA producing intact but noninfectious virions [J]. *J Virol*, **74**: 10514-10522.

Wang W, Liu Q, Xu Y, Feng YF, Cong Z, Tong W, Jiang H, Yang GB, Wei Q, Qin C. 2007. Experimental study on Chinese-origin rhesus macagues infected with SHIV-KB9 [J]. *Chin J Comp Med*, 17(2): 67-71.[王 卫, 刘 强, 许 琰, 冯育芳, 丛 喆, 佟 巍, 蒋 虹, 杨贵波, 魏 强, 秦 川. 2007. SHIV-KB9感染中国恒河猴的实验研究. 中国比较医学杂志, **17**(2): 67-71.]

Wu Y, Hong K, Chenine AL, Whitney JB, Xu W, Chen Q, Geng Y, Ruprecht RM, Shao Y. 2005. Molecular cloning and *in vitro* evaluation of an infectious simian-human immunodeficiency virus containing env of a primary Chinese HIV-1 subtype C isolate [J]. *J Med Primatol*, **34**(2): 101-107.

Xu R, Srivastava IK, Kuller L, Zarkikh I, Kraft Z, Fagrouch Z, Letvin NL, Heeney JL, Barnett SW, Stamatatos L. 2006. Immunization with HIV-1 SF162-derived envelope gp140 proteins does not protect macaques from heterologous simian-human immunodeficiency virus SHIV89.6P infection [J]. *Virology*, **349**(2): 276-289.

Yant LJ, Friedrich TC, Johnson RC, May GE, Maness NJ, Enz AM, Lifson JD, O'Connor DH, Carrington M, Watkins DI. 2006. The high-frequency major histocompatibility complex class Ⅰ allele Mamu-B*17 is associated with control of simian immunodeficiency virus SIVmac239 replication [J]. *J Virol*, **80**(10): 5074-5077.